Revista de La Facultad de Medicina, Volumen 18 Número 2, 1995 (189-193)

SINCRONIZACION Y MECANISMOS DE CONTROL EN LA IMPLANTACION NORMAL Y ANOMALA DEL BLASTOCITO

Fernandez V., Livia*, Rodríguez I. Imelda C. **, D'Alessandro-Martínez Antonio J.***, Oviedo M.Mirna****

Palabras Claves: Blastocito, Mecanismo de Control, Implantación Normal y Anómala, Reloj Biológico.

INTRODUCCION

Se define[1,2] embarazo ectópico como una gestación en la que el óvulo fertilizado se implanta en cualquier otro tejido que no sea la mucosa que reviste la cavidad uterina. En este aspecto las estadísticas mundiales varían entre 0,28 y 2,62% de incidencia [3,4,5,6]. Uno de los tipos de embarazo ectópico es el embarazo abdominal, que se define[7,8,9], como aquellas gestaciones ectópicas implantadas en la cavidad peritoneal, excluyendo aquellas localizadas en las diversas regiones de las trompas de Falopio, en ovarios, en el cérvix y entre las hojas del ligamento ancho. El embarazo abdominal se divide en primario y secundario[10,11]. En el primario la implantación es directa en la superficie peritoneal y en el secundario el cigoto, habiéndose anidado primariamente en el útero, las trompas o el ovario, se desprende e implanta secundariamente en la cavidad peritoneal. Dentro del embarazo abdominal existe el que ocurre a nivel de fondo uterino, el cual nos permitió ilustrar el posible comportamiento de los mecanismos de propulsión del blastocito en esta variedad de implantación anómala. Al respecto, las estadísticas mundiales[1,12] refieren 0,4 y 2% de incidencia.

* Cátedra de Anatomía Patológica, Escuela José María Vargas, UCV /Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas.
** Médico Cirujano, Hospital Victorino Santaella, Los Teques, Edo. Miranda.
*** Cátedra de Fisiología, Escuela Luis Razetti, Instituto de Medicina Experimental, UCV / Sección Biofísica y Bioingeniería, Universidad Simón Bolívar.
****Médico Obstetra, Hospital Miguel Pérez Carreño. Caracas.

Entre las reglas que regulan la sincronización y el control de la implantación normal y anormal del blastocito existen diversos mecanismos fisiológicos y físicos como son: la actividad contractil, la actividad ciliar, la acción sinérgica contráctil ciliar, las fuerzas de fricción y de arrastre relacionadas con el líquido luminal del oviducto. Se han postulado otros mecanismos, aún poco estudiados como son: el tropismo y la comunicación hormonal. En este trabajo se propone, en base a un modelo cinemático del movimiento del cigoto, la posible existencia de un reloj biológico que regule el tiempo transcurrido desde la fecundación hasta la implantación normal o anómala (144 horas, 108 células)[13,14].

Postulamos también, un segundo reloj biológico que controla el tiempo que invierte el cigoto en sus paradas.

MATERIALES Y METODOS

En este trabajo revisamos los archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Miguel Pérez Carreño de Caracas en el período comprendido entre 1984-1994 encontrándose un sólo caso de embarazo ectópico abdominal a nivel de fondo uterino en un universo de 60.000 biopsias. Se trataba de una paciente primigesta de 21 años de edad sin antecedentes patológicos, quien presentaba abdomen agudo, encontrandose en laparotomía, al feto en la cavidad abdominal con 12 cm. de longitud y al útero con perforación en su fondo y reacción decidual en peritoneo. Se apreció al utero moderadamente aumentado de volumen y de aspecto normal (fig 1). En esta investigación se hace un análisis teórico de las leyes físicas involucradas en el movimiento del cigoto desde las fimbrias hasta el fondo uterino (en el caso normal) y también en implantaciones ectópicas. Se realizó también un análisis



Fig. 1: Aspecto macroscópico de un feto de 12 cms. de longitud con sitio de implantación en fondo uterino. Se observa al útero y a la placenta; y reacción desidual en fragmentos de peritoneo. Nótese la desproporción entre feto y útero.

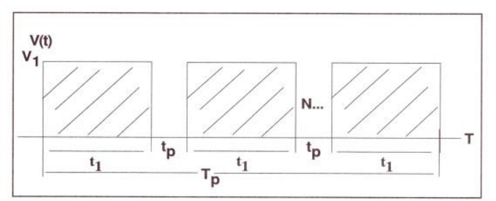


Fig. 3: El movimiento del cigoto se puede representar por intervalos de tiempo (t_1) donde experimenta un movimiento neto con una velocidad promedio V_1 (Ver Figs. 4 y 5) ; también existen intervalos de tiempo (t_p) donde luego el cigoto está detenido.

cinemático de la trayectoria del cigoto para determinar la importacia del tiempo de maduración y del tiempo de parada.

RESULTADOS Y DISCUSION

La incidencia del embarazo ectópico ha aumentado significativamente los últimos años[3,4,5,6,15]. Las causas de este incremento hay que buscarlas en la proliferación de las diversas enfermedades de transmisión sexual, un tercio de las cuales afectan a las trompas; en la aplicación de diversas terapéuticas que favorecen el embarazo ectópico y también, en la amplia utilización de anticonceptivos, que protegen más eficazmente del embarazo normal (eutópico) que el embarazo ectópico, y del incremento del número de interrupciones voluntarias del embarazo, que reducen el número de partos[1,15,16].

El transporte del óvulo dentro de la trompa es un proceso complejo[17]. El estudio experimental de los mecanismos de transporte normales o anormales (que conducen a embarazos ectópico) está limitado porque los óvulos son pequeños en tamaño y porque las regiones a través de las cuales se mueve el cigoto están situadas profundamente dentro de la pelvis.

Los ovulos no poseen ninguna propiedad conocida que pueda ser utilizada, para obtener imágenes por ultrasonido, rayos X o Resonancia Magnética. Aún, la endoscopia es de

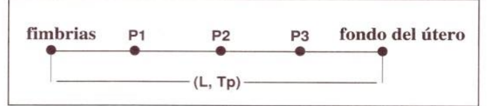


Fig. 2: El cigoto se mueve en condiciones normales desde las fimbrias hasta el fondo del útero recorriendo una distancia L en un tiempo programado Rp (144h). Elcigoto presenta diversas paradas en esa trayectoria. (P1,P2,P3, etc.)

poco valor porque los óvulos no pueden ser observados a través de las paredes de la trompa, de tal forma que la discriminación no ha sido posible. En vista de estas dificultades, se ha encontrado que es más fructífero, adoptar una dirección que combine las observaciones experimentales (realizadas mediante técnicas como el sacrificio de animales, en diversos momentos, después de haber sido fecundados; el movimiento de microesferas implantadas en el oviducto) con los modelos teóricos de los mecanismos de transporte[18]. Para poder formular hipótesis sobre los posibles mecanismos de transporte que conducen a la implantación del blastocito en el embarazo ectópico abdominal, es necesario revisar los mecanismos que ocurren en el embarazo normal. La importancia de esta revisión también está signada porque la alteración de los mecanismos de transporte normales por la administración de drogas y agentes físicos es la base de algunas de las recientes formas de contracepción. Los diversos mecanismos involucrados conforman la denominada "hipótesis de propulsión" que describe el movimiento del óvulo fecundado mediante un modelo matemático de "probabilidad de transporte ovular". Los experimentos han determinado que el óvulo presenta movimientos hacia atrás y hacia adelante, períodos en los cuales se detiene en algunos sitios y fases de movimientos rápidos y lentos. Este compartimiento ha sugerido un modelo aleatorio (estocástico) para el movimiento del óvulo[19]. Entre los mecanismos fisiológicos y físicos que regulan la implantación del blastocito estan:

La acción de las células ciliadas, tiene un rol de suma importancia en diversas regiones del cuerpo, en las superficies internas de las vías respiratorias, en el aparato vestibular (mácula), en el órgano de Corti y también en la superficie interna de la trompa de Falopio. Una discusión del mecanismo de acción de los cilios la presenta Guyton[20]. En las trompas de Falopio, la actividad ciliar proporciona una fuerza aproximadamente estática, hacia el útero o hacia las fimbrias[17,19]. Dicha fuerza se genera como consecuencia de una onda de presión unidireccional y los cilios pueden tener o no contactos con el cigoto, dependiendo del tamaño de este, de las dimensiones de los pliegues luminales de la trompa y del estado contráctil de sus paredes[18]. El tansporte dentro de la ampolla se produce a velocidad constante. El número de células ciliadas es mayor en la ampolla que en el itsmo[17,21], pero ello no significa que su existencia sea imprescindible para el movimiento del óvulo a través de aquella. En el síndrome de Kartagener, los cilios están inactivos y las pacientes que la poseen pueden tener embarazos normales[17,21]. En conclusión, si están presentes en la ampolla tienen un rol importante en el movimiento ovular y cuando no existen, el mecanismo com-

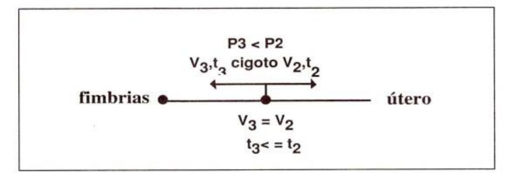


Fig. 4: El cigoto durante cada uno de los intervalos de tiempo t_1 presenta movimientos en vaivén, hacia el útero con una probabilidad P_2 y hacia las fimbrias con una probabilidad P_3 (P_2 mayor que P_3). Las velocidades del cigoto en ambas direcciones se suponen iguales, mientras que los tiempos t_2 y t_3 se suponen iguales, mientras que los tiempos t_2 y t_3 se suponen diferentes (t_3 menor que t_2).

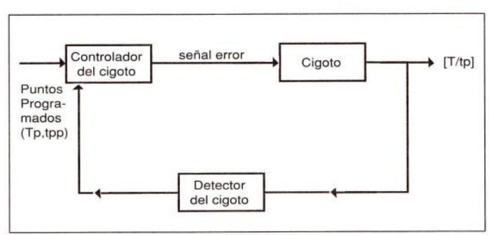


Fig. 6: Sistema de control genérico hipotético para el tiempo de maduración T y para el tiempo de paradas (t_p). En la membrana del cigoto existirían estructuras que detectarían el tiempo de maduración (T) y el tiempo de paradas (t_p). Estos tiempos se compararían costantemente con los tiempos programados (Tp,t_{pp}) existentes en un controlador interno del cigoto, que puede modificar (señal de error) el estado de éste. Éste cambio de estado puede traducirse en la secreción de sustancias que inhiban o exciten a la pared del oviducto y de esta forma se acelere o desacelere el movimiento del cogoto.

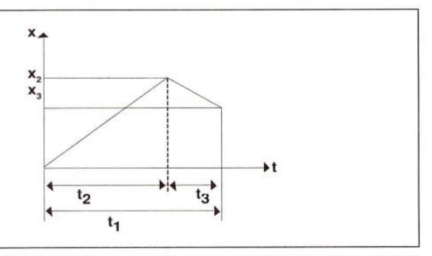


Fig. 5: Gráfico de la posición versus el tiempo para el movimiento del cigoto durante el intervalo de tiempo $t_1 = t_2 + t_3$. Durante el tiempo t_2 el cigoto se mueve hacia el útero con una velocidad V_2 alcanzando la posición x_2, en ese momento invierte su movimiento dirigiéndose hacia las fimbrias durante el intervalo t_3 con una velocidad V_3, alcanzando una posición X_3 menor que X_2. Las ecuaciones cinemáticas son:

$$<V> = V_1 = x_3 / t_1;\ V_2 = x_2 / t_2;\ V_3 = (x_3 - x_2) / t_3$$

tráctil que discutiremos a continuación, por sí solo, puede proporcionar el transporte de óvulo a través de la ampolla. En el itsmo, el movimiento ciliar tiene menos importancia que la actividad contráctil y tampoco es imprescindible para que ocurra el movimento.

La actividad contráctil es producida por la actividad eléctrica que es generada a su vez por células marcapaso diseminadas a lo largo del oviducto. Puede describirse mediante una fuerza variable (con el tiempo y con la posición) en la propulsión ovular; ya que varía a lo largo de la trompa, dependiendo del lapso transcurrido desde la ovulación y también se modifica con el tiempo en cualquier región dada de la trompa. Las ondas eléctricas desencadenan contracciones (actividad mecánica) en el oviducto que producen variaciones de la presión en el líquido existente en su luz. La dirección del transporte ovular, determinada por la actividad contráctil (que produce movimiento en ambas direcciones, excepto en los extremos de la trompa) es una función de probabilidad que tiene el valor mayor (60%) para el movimiento del óvulo hacia el útero. Un aumento de la probabilidad del transporte ovular hacia las fimbrias ha sido postulado como factor importante en la producción de embarazos ectópicos, aún cuando no se han determinado con precisión la relación entre ginecología endocrina y la disfunción de los oviductos[17].

Cuando la fuerza ciliar está en la misma dirección del movimiento del óvulo (hacia el utero en el caso normal), la dirección de la fuerza contráctil puede ser aleatoria (es decir, tiene la misma probabilidad en ambos sentidos) o seudoaleatoria normal (la probabilidad en el sentido del movimiento normal -hacia el útero- es mayor). Si la fuerza ciliar, es opuesta al sentido normal del movimiento del óvulo, la fuerza contráctil, necesariamente debe ser seudoaleatoria, para vencer la fuerza ciliar y mover el óvulo hacia el útero. Si la fuerza ciliar no actúa, el cigoto se mueve únicamente por la acción de la fuerza contráctil, que puede ser seudoaleatoria o aleatoria[19]. Cualquier disfunción que afecte esta actividad sinergética normal puede conducir a la ocurrencia de embarazos etópicos. Por ejemplo, esto puede ocurrir cuando la fuerza contráctil se convierte en seudoaleatoria "anormal" (mayor probabilidad hacia las fimbrias).

Otro factor que influye en la implantación del blastocito son las células secretoras ubicadas en la trompa de Falopio que producen un fluido que llena su luz. El cigoto suspendido en dicho fluido puede ser arrastrado[18] en la dirección del flujo cuya velocidad es del orden de 0,1 $\mu\ S^{-1}$.

Otra de las fuerzas involucradas es la fricción viscosa que depende de la velocidad del cigoto respecto al fluido luminal y siempre se opone al movimiento del cigoto. Depende de muchos factores, entre ellos: tamaño, forma y propiedades superficiales del huevo, propiedades superficiales de la pared interna del oviducto, presión de la pared contra el huevo y la viscosidad del fluido luminal[19].

En conclusión, sobre la base de estas consideraciones preliminares, la velocidad del cigoto será el resultado de la acción conjunta de la fuerza de arrastre (que proporciona la velocidad de arrastre), de una fuerza de frenado y de las otras fuerzas de propulsión (que proporcionan a la velocidad de propulsión).

Bajo la acción de las fuerzas consideradas anteriomente, el cigoto se desplaza, en condiciones normales (fig. 2), una longitud L (aproximadamente 12 cm) desde las fimbrias hasta el fondo del útero, en un tiempo Tp de maduración, programado (144 horas, 108 células), la velocidad promedio en ese trayecto es:

$$< V > = L/ Tp = 12 \text{ cm} / 144 \text{ h} = 0{,}23 \text{ micras } s^{-1} \quad (1)$$

Si en el tiempo Tp el cigoto se mueve una distancia X, entonces la velocidad promedio sera:

$$< V> = X / Tp \qquad (2)$$

En condiciones normales X = L, pero no siempre ocurre así. De tal manera que en general se tiene (fig 3):

$$X = N V_1 t_1 \qquad (3)$$

donde N es el número de intervalos, en los cuales ocurre un movimiento neto del cigoto, con una velocidad promedio igual a V1 (figs 4 y 5). El tiempo Tp se puede escribir como:

$$Tp = Nt_1 + (N-1) t_p \qquad (4)$$

Despejando en la expresión (4) el tiempo t1 obtenemos:

$$t_1 = [Tp - (N-1) t_p] / N \qquad (5)$$

Así, que sustituyendo (5) en (3) obtenemos:

$$X = V_1 [Tp - (N-1) t_p] \qquad (6)$$

En condiciones normales, (N-1), el tiempo total de paradas debe ser igual a un valor programado tpp de tal forma que en esa situación X=L. Así, a partir de (6) obtenemos:

$$L = V_1[Tp- t_{pp}] \qquad (7)$$

De acuerdo con la expresión[7], podemos concluir que para que el cigoto se implante en el fondo del útero, en un embarazo normal, es necesario que exista un valor programado Tp para el tiempo de maduración (que comienza a transcurrir desde el momento de la fecundación y termina a las 144 horas cuando el cigoto presenta 108 celulas). Existe otro tiempo programado, tpp, que se compara con el tiempo invertido por el cigoto en las paradas (este tiempo transcurre cada vez que el cigoto permanece parado, y se va almacenando con cada parada). Postulando, entonces, la existencia de dos relojes biológicos[22,23], con los mecanismos de control inherentes[24], para estos tiempos. En la fig 6 se presenta un diafragma que presenta a un sistema de control genérico hipotético para el tiempo de maduración y para el tiempo de paradas.

El óvulo fecundado debe poseer un reloj biológico interno que le permita medir el tiempo que transcurre desde el momento de la fecundación. Cuando este tiempo se iguala con un valor programado[13,14] (seis días o 144 horas, 108 células, para la especie humana, es justamente el tiempo necesario para que con una velocidad promedio típica, madure y pueda implantarse adecuadamente en el fondo del útero), el cigoto se detiene en el sitio que se encuentre. Como el cigoto, normalmente debe permanecer detenido en ciertos momentos, el reloj biológico, debe también medir y controlar el tiempo que permanece en esta situación. Para ello debe existir una comparación constante con un valor programado, de tal manera que cuando el tiempo total de paradas sea igual a aquel, el cigoto no puede utilizar más tiempo en las paradas. Si está presente alguna anomalía genética[21,25] en el cigoto que determine un valor programado diferente al normal, mayor o menor que este, el cigoto no llegará al fondo uterino en el primer caso (ocurrirá posiblemente un embarazo ectópico de trompa). En el segundo caso, llegará al fondo del útero en un tiempo menor que 6 días, y el tiempo restante para alcanzar los 6 días reglamentarios de movimiento, le permitiría moverse hasta el cuello uterino (embarazo cervical).

El óvulo no posee ninguna estructura externa que le confiera movilidad. Su movimiento está sujeto a la acción de fuerzas externas (hipótesis de propulsión). Pero, es posible la existencia de mecanismos de comunicación hormonal[26] entre el óvulo y los diferentes segmentos de la trompa de Falopio, que modifiquen la actividad de estos y por consiguiente, también varíe el grado de actividad ciliar y contractíl. Esta hipótesis nos permitiría explicar parcialmente la existencia de los relojes biológicos que proponemos en este trabajo.

Asi, en conclusión, uno de éstos relojes, el correspondiente al tiempo de maduración estaría involucrado tanto en el embarazo normal como en el embarazo ectópico, uno de cuyos casos es el abdominal en fondo uterino que constituye el caso clínico presentado en este trabajo. El segundo reloj biológico regiría para el embarazo normal y en la primera parte del embarazo ectópico abdominal secundario. Para el embarazo ectópico abdominal primario y para el secundario en su segunda fase (implantación en la cavidad peritoneal) podría ser importante un mecanismo de tipo trófico. Al respecto, Yanagimachi y col.[27] examinaron huevos de hamster, antes y después de la fertilización. Ellos encontraron que la zona pelúcida de huevos fertilizados y no fertilizados posee hidróxido de hierro coloidal (CIH).

La carga eléctrica de esta sustancia es positiva y posiblemente, una fuerza eléctrica atractiva entre el cigoto y el fondo del útero, sea el mecanismo de propulsión dominante en lo embarazos ectópicos abdominales, en los cuales el cigoto se adhiere al fondo del útero, pero en su superficie externa, como en el caso clínico que aqui se presenta.

Está abierta la discusión sobre la existencia de los mecanismos que ocurren en la posible existencia de los relojes biológicos que regirían la implantación del blastocito, para lo cual se hace necesario profundizar en el diseño experimental de las futuras investigaciones. En el caso clínico estudiado suponemos que existen relojes biológicos que determinaron que siguiera un recorrido que lo llevó a implantarse en el fondo uterino, en su superficie externa. Además, la propulsión es este caso puede haber ocurrido mediante un tropismo por carga eléctrica en la superficie del cigoto.

RESUMEN

La implantación del blastocito sigue una secuencia que ha sido estudiada en modelos experimentales y actualmente es explicada por diversas fuerzas de propulsión que

constituyen un modelo matemático de probabilidad de transporte ovular (la hipótesis de propulsión), que determina ciertas reglas, de tal manera que la mayoría de las implantaciones las cumple y una pequeña minoría, entre 0,28 y 2,62 % no las cumple y origina implantaciones ectópicas. Dentro de este grupo, existe el embarazo ectópico abdominal a nivel de fondo uterino. Basados en el estudio de un caso clínico de este tipo hallado en los archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Miguel Pérez Carreño (Caracas, Venezuela) se hacen consideraciones teórico-analíticas sobre los mecanismos de transporte del cigoto, un estudio cinemático de su trayectoria y tomando en cuenta las propiedades generales de los sistemas de control biológico se postulan dos relojes biológicos para dicha implantación.

ABSTRACT

The blastocyst implantation follows a secuence, which was determined in experimental models. This sequence is the result of propulsion driving forces outlined in a probability mathematical model of ovular transport (the propulsion hypothesis) which establishes certain rules of implantation, which are not followed by a minority (0,28 to 2,62 %) of the populations occur as is the case in the abdominal ectopic pregnancy at the level of the uterine fundus. A clinical case studied in the Pathology Service of Miguel Pérez Carreño Hospital, Caracas, Venezuela, suggests theoretical and analytical comments on the mechanisms of the cygoto transport. A cynnematic study of its path, and considering the general properties of the biological control systems, two biological clocks are postulated for such an implantation.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.- Tratado de Ginecologíade Novak. Cap. 18, pág. 425, llma edición. Interamericana- McGraw Hill. 1988.
2.- Ectopic Pregnancy. Appleton y Lange. 19 edición. Pág. 691. Salvat, 1993.
3.- The incidence of ectopic pregnancy in the city and Hackney health district of London., 1990-1991. Irvine, L., Hicks, J. Blair-Bell, C., Setchell, M. J. Obstet. Gynecol. 14/ 1, 29-34, 1994.
4.- Incidence of ectopic pregnancy. First results of a population-based register in France. Coste, J., Job N., Auvler, B., Germain, E., Glowaczower, E., Fernández, H., Pouly, J. Hum. Reprod. 9/4, 742-745, 1994.
5.- Ectopic pregnmancy on King Fahad Hofut hospital: a five year experience. Ogbonna, B., Al Nemr A., Moghanam, M. Ann. Saudi Med. 12/6, 544-547, 1992.
6.- Boletín Estadístico. Servicio de Estadística y Archivo. Maternidad Concepción Palacios. 1995.
7.- Delke, I., Veridiano, N.P., Tancer, ML. Abdominal pregnancy, review of current management and addition of 10 cases Obstetric. Gynecol. 60: 200, 1982.
8.- Embarazo abdominal avanzado. León, R.R. Revista Ginecología y Obstetricia de México. Vol. 57, 175-181, 1989.
9.- Embarazo abdominal. Un caso insólito. Sereno, J., García, L., Castillo, E. Revista Ginecología y Obstetricia de México. Vol. 57: 85-89, 1989.
10.- Embarazo abdominal. Análisis de 21 casos. Haratz, L., Kízer, S. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. Vol. 37: Nº 2, 179-193, 1977.
11.- Embarazo ectópico no tubario. Clínicas obstétricas y ginecológicas de Norteamérica. Vol. 1: 181-188, 1987.
12.- Guevara, B., Kízer, S., González, M. Diagnóstico y tratamiento del embarazo ectópico tubario. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. 47: 164-167, 1987.
13.- Embriología médica. Langman. cap. 2: de la ovulación a la implantación. 5ta. edición. Págs.: 30-48. Editorial Médica Panamericana.
14.- Manual de Obstetricia y Ginecología para pregraduados. Vanrell, J., Iglesias, X., Cabero, Ll.. Cap. 5: Gametogénesis. Fecundación e Implantación. Pags: 29-36. Editorial Masson-Salvat. 1994.
15.- Embarazo ectópico: nuevos conceptos y problemas. Stock, R. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Vol. 3, pag. 437, 1990.
16.- Ectopic Pregnancy: A review of incidence, etiology and diagnostic aspects. Stabile, I., Grudzinskas, J. Obstetrical and Gynecological Survey. Vol. 45, No. 6, pág. 335. Williams and Wilkins.
17.- Pulkkinen, M. O., Talo. A. Consideraciones de fisiología tubaria en el embarazo ectópico.Clínicas Norteamericanas de Ginecología y Obstetricia. Vol. 1, 157-164, 1987.
18.- Guha, S. Bioengineering in reproductive medicine. CRC Press, 1990, USA.
19.- Verdugo, P.; Lee, W.I.; Halbert, Sh.; Blandau, R.J.; Tam, P. A Stochastic model for oviductal egg transport. Biophys. J. Vol. 29, No.2, 257-270, 1980.
20.- Tratado de Fisiología Médica. Guyon, A. Interamericana-McGraw Hill. 8va edición, 1992.
21.- Bases hormonales del embarazo ectópico. Lavy, G., DeChemey, A. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Vol. 1, pag. 203, 1987.
22.- Biofisica. Procesos de autoorganización en Biologia. Cap. 6: Comportamiento oscilatorio en sistemas biológicos. F. Montero y F. Morán. Eudema, España, 1992.
23.- Biofísica. Volkenshtein, M. Cap. 15: Simulación de los procesos biológicos dinámicos. Cap. 16: Procesos biológicos y químicos periódicos. Mir, Moscú, 1985.
24.- Medical Physiology. Mountcastle, V. Cap. 8: Homeostasis and control principles. Mosby, EUA, 1980.
25.- Etiología del embarazo ectópico. Russel, J. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Vol. 1, pag. 173, 1987.
26.- Vadillo-Ortega, F., Hernández-Guerrero, C., Guerra-Infante, F., y Bustos-López, H. Bases Moleculares de la implantación del conceptus humano. Perinatol Reprod Hum. Vol 6, 4, 157-165, 1992.
27.- Yanagimachi, R., Nicolson, G.L., Noida, Y.D., Fujimoto, M. Electron microscopic observations of the distribution of acidic anionic on hamster spermatozoa and eggs before and during fertilization. J. Ultrastruc. Res., 43, pag. 344, 1973.